

## ⑫ 特 許 公 報 (B 2)

昭63-32058

⑭ Int. Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑮ 公告 昭和63年(1988)6月28日

C 07 C 57/03

A 61 K 31/19

C 07 C 51/347

ADU

6692-4H

7330-4C

発明の数 5 (全6頁)

⑯ 発明の名称 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカ  
ペンタエン酸

⑰ 特 願 昭55-44558

⑱ 公 開 昭56-140949

⑲ 出 願 昭55(1980)4月7日

⑳ 昭56(1981)11月4日

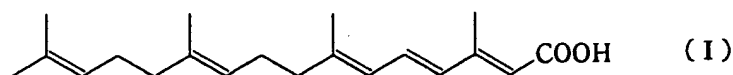
⑳ 発 明 者 山 津 巧 埼玉県川口市上青木町1-14-39-509  
 ㉑ 発 明 者 稲 井 裕 一 東京都板橋区蓮根3-11-15  
 ㉒ 発 明 者 阿 部 信 也 東京都練馬区中村3-2-5  
 ㉓ 発 明 者 鈴 木 赳 千葉県我孫子市若松144-10  
 ㉔ 発 明 者 鈴 木 芳 和 愛知県一宮市浅井町河田字桜の里6  
 ㉕ 発 明 者 多 賀 谷 修 岐阜県岐阜市加野1648-13  
 ㉖ 発 明 者 鈴 木 紘 一 岐阜県各務原市尾崎北町1-59  
 ㉗ 発 明 者 阿 部 皓 一 東京都府中市四谷3-52-7  
 ㉘ 発 明 者 山 田 浩 司 東京都板橋区常盤台1-21-17  
 ㉙ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号  
 審 査 官 橋 岡 時 生

1

2

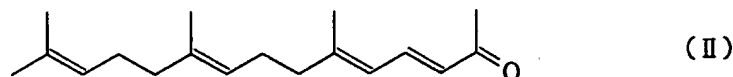
## ㉚ 特許請求の範囲

1 一般式(I)



で表わされる3, 7, 11, 15-テトラメチル- \*よびその塩。

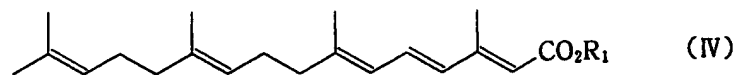
2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸お\* 2 一般式(II)



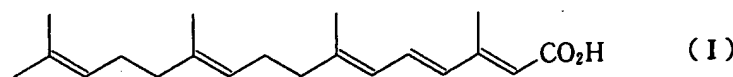
で表わされる化合物と一般式(III)

X-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>R<sub>1</sub>

(III)

\*基を示す。] で表わされる化合物から導かれるウ  
イテツヒ試薬を反応させて一般式(IV)(式中、Xはハロゲン原子、R<sub>1</sub>は低級アルキル\*

[式中、R<sub>1</sub>は前記の意味を示す。] で表わされる 解することを特徴とする一般式(I)  
化合物を得、この化合物を塩基の存在下に加水分解

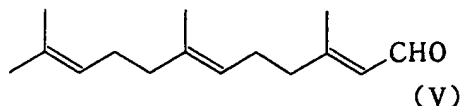


3

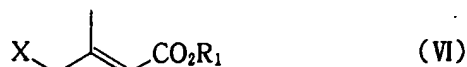
4

で表わされる化合物およびその塩の製造法。

3 一般式 (V)



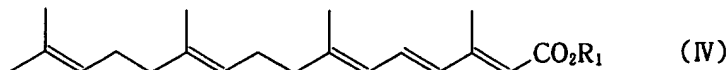
\*



〔式中、Xはハロゲン原子、R<sub>1</sub>は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物から導かれるウイテツヒ試薬を反応させて一般式 (IV)

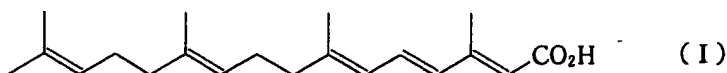
で表わされる化合物と一般式 (VI)

\*



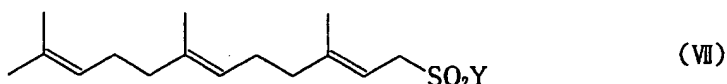
〔式中、R<sub>1</sub>は前記の意味を示す。〕で表わされる化合物を得、この化合物を塩基の存在下に加水分解\*

※解することを特徴とする一般式 (I)



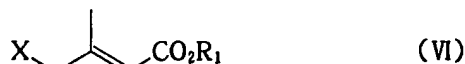
で表わされる化合物およびその塩の製造法。

4 一般式 (VII)

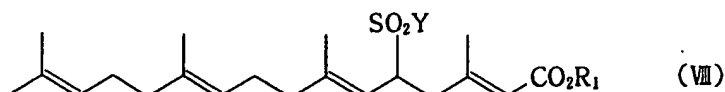


〔式中、Yは低級アルキル基またアリール基を示す。〕で表わされる化合物と一般式 (VI)

20\*〔式中、Xはハロゲン原子、R<sub>1</sub>は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物を反応させて一般式 (VIII)

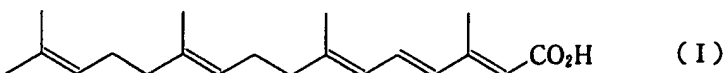


\*



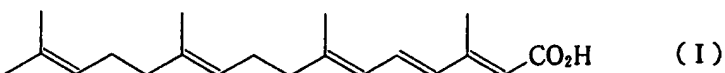
〔式中、Y、R<sub>1</sub>は前記の意味を示す。〕で表わされる化合物を得、この化合物を塩基の存在下に脱\*30る一般式 (I)

※スルフィン酸および加水分解することを特徴とする一般式 (I)



で表わされる化合物およびその塩の製造法。

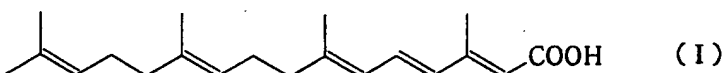
5 一般式 (I)



で表わされる化合物またはその塩からなる抗癌剤。

◆発明の詳細な説明

◆ 本発明は次の一般式 (I)



で表わされる新規化合物 3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタ

エン酸およびその塩、製造法、それからなる抗癌剤に関するものである。

エチル-9-(2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシフェニル)-3, 7-ジメチル-2, 4, 6, 8-ノナテトラエノエートなどのレチノイドが抗癌作用を有することは、ボラグ (W. Bollag) 等の〔ヨーロッパ・ジャーナル・オブ・キャンサー (Europ. J. Cancer) 第10巻第731頁 (1974)〕に記載されている。しかし上記レチノイド系化合物は毒性が強く、投与によりビタミンA過剰症を\*

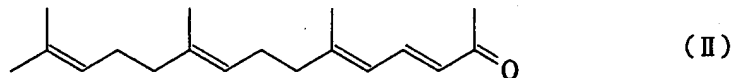
\*ひきおこす点に問題がある。

本発明の前記一般式 (I) の化合物は、抗癌作用を示し、ビタミンA過剰症の問題がなく、他の毒性も低い化合物である。

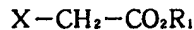
5 本発明化合物は次に示す方法により合成することができる。

方法 A

(I) 一般式 (II)



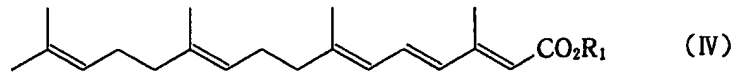
で表わされる化合物と一般式 (III)



(III)

〔式中、Xはハロゲン原子、R<sub>1</sub>は低級アルキル基〕

\*ル基を示す。〕で表わされる化合物から導かれるウイテツヒ試薬を反応させて一般式 (IV)



〔式中、R<sub>1</sub>は前記の意味を示す。〕で表わされる化合物を得；

(ロ) 一般式 (IV) の化合物を塩基の存在下に加水分解して一般式 (I) の化合物を得ることができる。

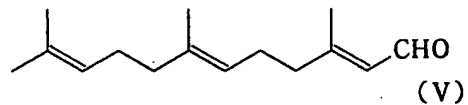
上記(イ)の工程の一般式 (III) の化合物から導かれるウイテツヒ試薬としては、一般式 (III) の化合物にトリフェニルホスフィン、フェニルジアルコキシホスフィン、トリアルキルホスファイトなどを反応させて得られる燐化合物があげられる。この試薬の調製およびこの試薬を用いたウイテツヒ反応は常法、例えば、ワッドワース (Wadworth) 等の方法〔ジャーナル・オブ・ジ・アメリカン・ケミカル・ソサイアティ (J. Am. Chem. Soc.) 第83巻1733頁 (1961)〕、グリーンワルド (Greenwald) 等の方法〔ジャーナル・オブ・ジ・オーガニク・ケミストリー (J. Org. Chem.) 第28巻1128頁 (1963)〕、ホーナー (Horner) 等の方法〔ベリヒテ (Ber.) 第95巻581頁 (1962)〕などにより行なうことができる。

また、上記(ロ)の工程において、加水分解は水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどカルボン酸エステルの加水分解に通常用いられる塩基を用い\*40

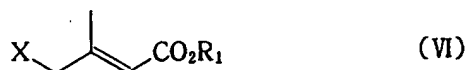
\*て行なうことができる。

方法 B

(イ) 一般式 (V)



で表わされる化合物と一般式 (VI)



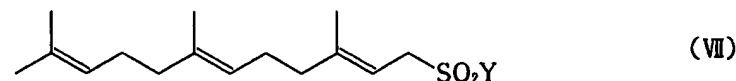
〔式中、Xはハロゲン原子、R<sub>1</sub>は低級アルキル基を示す。〕で表わされる化合物から導かれるウイテツヒ試薬を反応させて一般式 (IV) の化合物を得；

(ロ) 一般式 (IV) の化合物を塩基の存在下に加水分解して一般式 (I) の化合物を得ることができる。

上記(イ)、(ロ)の工程は方法Aと同様に行なうことができる。

方法 C

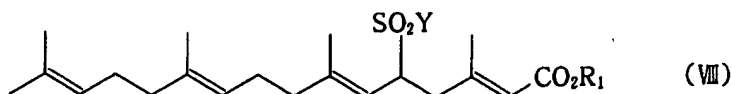
(イ) 一般式 (VII)



〔式中、Yは低級アルキル基またはアリル基を

示す。〕で表わされる化合物と一般式 (VI) の

化合物を反応させて一般式 (VIII)



〔式中、R<sub>1</sub>、Yは前記の意味を示す。〕で表わされる化合物を得；

ロ) 一般式 (VIII) の化合物を塩基の存在下に脱スルフィン酸および加水分解して一般式 (I) の化合物を得ることができる。

上記ロ)の工程は塩基存在下で行なう。塩基としては、n-ブチルリチウム、フェニルリチウムなどがあげられる。反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジメトキシエタンなどが用いられる。反応は通常室温以下で行なわれる。

上記ロ)の工程は前記方法Aのロ)の工程と同様に行なうことができる。

上記一般式 (III)、(IV)、(VI)、(VII)、(VIII) における置換基の具体例としては、Xは塩素、臭素、ヨウ素などのハロゲン原子；R<sub>1</sub>はメチル基、エチル基、プロピル基などの低級アルキル基；Yはメチル基、エチル基、プロピル基などの低級アルキル基またはフェニル基、パラトリル基などのアリール基があげられる。一般式 (I) の化合物の塩としてナトリウム塩、カリウム塩などがあげられる。

次に本発明化合物の薬理試験、毒性試験を示す。

薬理試験 (抗癌作用)

イ) 実験方法

60日令のICRマウス (雌) の頸背部を剃髪 (5 cm<sup>2</sup>) する。7, 12-ジメチルベンゾ-[2]-アントラセンをアセトンに溶解して75mg/100mlとし、これを60日令と75日令に0.2ml/マウス塗布した。さらにクロトンオイルをアセトンに溶解して250mg/100mlとし、これを0.2ml/マウス、週2回治療実験の開始まで塗布した。マウス一匹あたり3~7個 (各直径3~8mm、総直径30~60mm) のパピローマが発見した時点で治療実験を開始した。

被験化合物を落花生油に溶解して20mg/mlに調製し、経口投与した。14日間に10回 (1回/

日) 投与し、14日目にパピローマの直径を測定し、各マウスにおける総直径を求めた。

ロ) 被験化合物

3, 7, 11, 15-テトラメチル-2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸 (本発明化合物)

エチル-9-(2, 3, 6-トリメチル-4-メトキシフェニル)-3, 7-ジメチル-2, 4, 6, 8-ノナテトラエノエート (対照化合物)

イ) 実験結果

表 1

被験化合物	マウス匹数	パピローマ 総直径/マウス		
		平均値 (0日目)	平均値 (14日目)	増減率
落花生油のみ	3	33.9mm	39.7mm	+17.1%
本発明化合物 200mg/kg/日	5	37.5mm	21.3mm	-43.2%
対照化合物 40mg/kg/日	3	58.1mm	32.7mm	-43.7%

上記表に示すように、本発明化合物はパピローマに対し有効である。

30 毒性試験

イ) 実験方法

ICR系マウス (雌) 各群6匹に被験化合物 (本発明化合物は40mg/kg/日、200mg/kg/日、400mg/kg/日の投与量、対照化合物は40mg/kg/日、200mg/kg/日の投与量) を14日間連続投与し、体重変化、死亡、その他を観察した。

ロ) 被験化合物

前記の薬理試験と同じ化合物

40 イ) 実験結果

○ 体重

次の表2に示す。

表

2

被験化合物	投 与 量 mg/kg/日	平 均 体 重 g							
		0	2	4	6	8	10	12	14日
無投与		20.5	22.3	22.1	22.1	22.0	22.3	23.0	23.6
本発明化合物	40	20.9	22.4	22.2	22.6	23.1	23.0	22.6	24.0
	200	21.4	21.7	20.0	21.9	22.8	22.9	23.3	24.1
	400	25.4	26.5	28.0	26.4	26.3	26.6	26.3	27.0
対照化合物	40	21.2	21.8	20.7	20.5	19.6	18.8	17.3	15.6
	200	21.5	18.9	15.0	13.3	11.5	—	—	— (死亡)

○ 死亡

対照化合物200mg/kg/日投与群で8日目までに全例死亡、本発明化合物投与群では死亡例なし。

○ 脱毛

対照化合物200mg/kg/日投与群で6日目までに全例で脱毛が認められた。本発明化合物投与群では全く認められなかった。

○ チアノーゼ

対照化合物200mg/kg/日投与群で、7日目までに全例でチアノーゼが認められた。本発明化合物投与群では全く認められなかった。

この毒性試験の項の中で、脱毛、体重はビタミンA過剰症の指標として知られているが、対照化合物投与群では脱毛、体重減少が著しくビタミンA過剰症が惹起されていると考えられる。これに対し本発明化合物投与群では、そういった問題は認められない。

以上の薬理試験および毒性試験の結果より、本発明化合物は、安全性が高く、抗癌剤として有用な化合物といえる。本発明化合物は、癌および前癌症状の予防、治療の他、痤瘡、乾癬などの角質化を伴う皮膚疾患、炎症性およびアレルギー性の皮膚疾患の治療に用いることができる。また、本発明化合物は炎症、変性あるいは異形成的变化による粘膜疾患の治療にも用いることができる。

本発明化合物を抗癌剤として用いる場合、散剤、顆粒剤、錠剤、硬カプセル剤などとして経口的に、また、軟膏、坐剤、注射剤などとして非経口的に投与される。投与量は成人1日当り、通常40mg～4gである。ただし、外用剤として用いる

場合は、症状の程度により投与量を増減する。上記、本発明化合物の製剤は、通常の製剤担体を用い、常法により製造することができる。

次に実施例を示し、本発明を更に詳しく説明する。

実施例 1

55%ナトリウムハイドライド(油性)5.0gとn-ヘキサン60mlの懸濁液にトリエチルホスホノアセテート28.6gを加えた。この溶液を加熱還流し、攪拌下に6, 10, 14-トリメチルー3, 5, 9, 13-ペンタデカテトラエン-2-オン20gを滴下した。30分後、反応液を氷水200mlに注ぎ、ヘキサン500mlを加えて抽出した。n-ヘキサン層をメタノール-水(2:1)混合液100mlで2回洗浄した後、濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3, 7, 11, 15-テトラメチルー2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルエステル18gを得た。

水酸化カリウム3.9gをイソプロピルアルコール30mlに溶解し、これに上記の3, 7, 11, 15-テトラメチルー2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸エチルエステル10gを加え、50℃で1時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、塩酸にて酸性とした後、エチルエーテル100mlで抽出した。エーテル層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して油状物質9.0gを得た。これをn-ヘキサン50mlに溶解し、-20℃にて結晶化して、3, 7, 11, 15-テトラメチルー2, 4, 6, 10, 14-ヘキサデカペンタエン酸4.0gを淡黄色針状結晶として得た。

融点: 78.4℃

質量スペクトル ( $m/e$ ): 302( $M^+$ )  
赤外線吸収スペクトル ( $cm^{-1}$ , KBr打錠): 3450、  
2900、1680、1595

NMRスペクトル ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 1.61(6H, s)、  
1.68(3H, s)、1.86(3H, s)、1.92 ~ 2.24  
(8H, b)、2.35(3H, s)、5.10(2H, b)、  
5.76(1H, bs)、5.98(1H, d,  $J = 11Hz$ )、  
6.20(1H, d,  $J = 15Hz$ )、6.90(1H, dd,  $J$   
 $= 11Hz, 15Hz$ )、11.63(1H, b)

紫外線吸収スペクトル:  $\lambda_{max}$  メタノール 304nm

#### 実施例 2

ナトリウムエトキシド4.8gと  $n$ -ヘキサン100  
mlの懸濁液にジエチル-3-エトキシカルボニル  
-2-メチル-2-プロペニルホスフォネイト  
18gを加えた。この溶液に、室温、攪拌下、3、  
7、11-トリメチル-2、6、10-ドデカトリエ  
ン-1-オール10gを加えた。1時間後、反応液  
を水50mlに注ぎ、 $n$ -ヘキサン層を分離した。 $n$ -  
ヘキサン層をメタノール-水 (1:1) 混合液  
50mlで2回洗浄した後、濃縮した。濃縮物をシリ  
カゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3、  
7、11、15-テトラメチル-2、4、6、10、14-  
ヘキサデカペンタエン酸エチルエステル14.5g  
を得た。

上記エチルエステル10gを実施例1と同様にし  
て加水分解し、3、7、11、15-テトラメチル-  
2、4、6、10、14-ヘキサデカペンタエン酸  
3.5gを黄色針状結晶として得た。

得た化合物は、実施例1と同様に、融点、質量  
スペクトル、NMRスペクトル、赤外線吸収スペ  
クトル、紫外線吸収スペクトルで確認した。

#### 実施例 3

1-パラートリルスルホニル-3、7、11-トリ  
メチル-2、6、10-ドデカトリエン10gをテ  
トラヒドロフラン100mlに溶解し、 $-50^\circ C$ に冷却し  
た。この溶液に、攪拌、窒素気流下、15%  $n$ -ブ

チルリチウム- $n$ -ヘキサン溶液18.5mlを $-50^\circ C$   
を保ちながら滴下した。次いで、4-ブロム-3-  
メチル-2-ブテン酸エチルエステル5.7gのテ  
トラヒドロフラン溶液300mlを滴下した。30分後、  
10%塩化アンモニウム水溶液100mlを加え、室温  
に戻し、 $n$ -ヘキサン200mlで2回抽出した。 $n$ -  
ヘキサン層を水100mlで3回洗浄し、硫酸マグ  
ネシウムで乾燥した。これを濃縮し、3、7、  
11、15-テトラメチル-5-パラートリルスルホ  
ニル-2、6、10、14-ヘキサデカテトラエン酸  
エチルエステル13gを得た。

水酸化カリウム4.6gをイソプロピルアルコール  
50mlに溶解し、これに上記エチルエステル10gを  
加え、 $50^\circ C$ で3時間攪拌した。反応液を氷水に注  
ぎ、塩酸にて酸性とした後、エチルエーテル100  
mlで抽出した。エチルエーテル層を水で洗浄し、  
硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して油状物質  
6gを得た。これを $n$ -ヘキサン30mlに溶解し、 $-$   
 $20^\circ C$ にて結晶化して、3、7、11、15-テトラメ  
チル-2、4、6、10、14-ヘキサデカペンタエン  
酸1.8gを淡黄色針状結晶として得た。

得た化合物は、実施例1と同様に、融点、質量  
スペクトル、NMRスペクトル、赤外線吸収スペ  
クトル、紫外線吸収スペクトルで確認した。

#### 実施例 4

##### 錠 剤

3、7、11、15-テトラメチル-2、4、6、 10、14-ヘキサデカペンタエン酸	50g
無水ケイ酸	30g
結晶セルロース	50g
コーンスターチ	36g
ヒドロキシプロピルセルロース	10g
ステアリン酸マグネシウム	4g

上記処方で常法により錠剤 (1錠180mg) とし  
た。